



Imunobiologi Sel Sertoli: Prospek Pemanfaatan Sel Sertoli bagi Alternatif Penanganan Cangkok Jaringan

Immunobiology of Sertoli Cells: Prospects for the Usage of Sertoli Cells as an Alternative Treatment for Tissue Graft

Sulaiman N Depamede

Laboratory of Microbiotechnology, Faculty of Animal Husbandry, University of Mataram and
Laboratory of Immunobiology, Faculty of Mathematics and Natural Science, University of Mataram

KATA KUNCI *allograft; immune privilege; blood testis barrier; diabetes; pancreas*
KEYWORDS *allograft; immune privilege; blood testis barrier; diabetes; pancreas*

ABSTRAK Peran utama sel Sertoli adalah merawat dan mengatur perkembangan spermatozoa di dalam testis. Peran ini dilakukan secara anatomis fisiologis dengan membentuk blood testis barrier dan dengan mensekresikan beberapa faktor seperti Fas ligand dan transforming growth factors. Faktor-faktor tersebut berperan bagi terciptanya kondisi imunologis khusus di testis sehingga spermatozoa terlindung dari serangan sistem autoimun tubuh. Beberapa dekade terakhir, penelitian difokuskan pada upaya pemanfaatan sel Sertoli di luar habitat aslinya, sebagai imunosupresan alami dalam penanganan cangkok jaringan. Dalam tulisan ini dibahas beberapa upaya tersebut, dengan beberapa contoh kombinasi cangkok pankreas dan sel Sertoli dalam upaya menangani masalah diabetes melitus. Hasil-hasil penelitian menunjukkan ko-transplantasi sel Sertoli dan sel pankreas berdampak positif bagi perpanjangan usia cangkokan hingga 100 hari dibanding kontrol dengan efek positif bagi proses normoglycemic hewan coba. Di Indonesia penelitian tentang upaya pemanfaatan sel Sertoli sebagai salah satu upaya penanganan masalah cangkok jaringan masih terbatas, dengan demikian studi ini perlu dikaji lebih mendalam lagi.

ABSTRACT The main role of Sertoli cells is to nursing and controlling the development of spermatozoa in the testes. This role is performed by establishing a physiological-anatomical blood testis barrier and by secreting factors such as Fas ligand and transforming growth factors. These factors contribute to the creation of special immunological conditions in the testis so that spermatozoa are protected from autoimmune system attacks. In the last decades, research efforts have been focused on the utilization of Sertoli cells, outside their natural habitat, as a natural immunosuppressant in the treatment of tissue grafts. In this paper some of these efforts are discussed, with some examples of the combinations of pancreatic and Sertoli cells grafts in the efforts to deal with diabetes mellitus problems. The results showed that co-transplantation of Sertoli cells with pancreatic cells gave positive impacts on the extension of graft up to 100 days compared to controls with positive effects as well on the recovery of treated diabetic animals to normoglycemic. In Indonesia, a similar research on the

efforts to use Sertoli cells as one attempts to challenge the graft problem is still limited hence in depth study need to be carried out further.

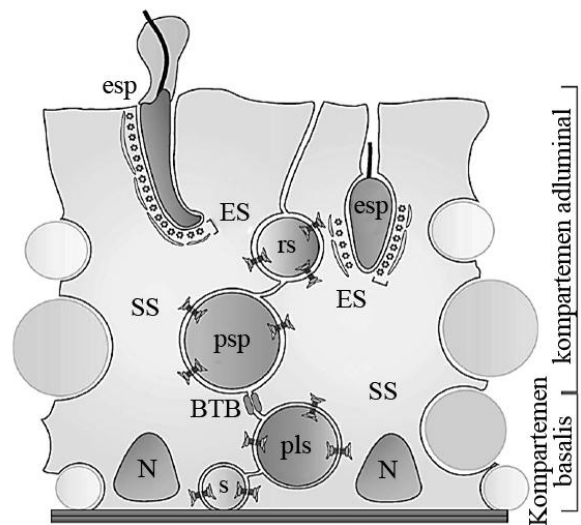
Sel Sertoli merupakan satu-satunya sel somatik yang terdapat pada tubulus seminiferus testis. Nama sel ini berasal dari nama penemunya yakni Enrico Sertoli (1842-1910), seorang ilmuwan histologi (*histologist*) berkebangsaan Itali (Fawcett, 1975, Foster, 1988). Sel ini tumbuh memanjang ke arah pusat tubulus seminiferous (Gambar 1), merupakan komponen utama testis mamalia dan dikenal sebagai “*nurse cell*” atau “sel perawat” karena sel-sel Sertoli ini menyediakan berbagai macam faktor yang dibutuhkan untuk merawat dan mengatur perkembangan spermatozoa (Griswold, 1998).

Dalam perkembangannya spermatozoa bermula dari sel-sel germinal yang pada testis hewan dewasa meliputi spermatogonia, sel-sel mitotik dan sel-sel posmitotik. Begitu sel-sel germinal berkembang atau matang, akan terbentuk antigen permukaan yang dikenali sebagai sesuatu yang ‘asing’ oleh sistem imun tubuh (Dufour *et al.*, 2003). Agar sel-sel germinal ini dapat bertahan dan selamat dari serangan sistem imun diri sendiri, maka diperlukan suatu sistem khusus yang melindungi sel-sel germinal tersebut.

Teori klasik mengungkapkan bahwa sel-sel Sertoli secara anatomis dan fisiologis melindungi sel-sel germinal tersebut dengan membangun suatu sistem perlindungan yang dikenal sebagai *blood-testis barrier* (BTB) berupa kompleks pertautan antar sel-sel Sertoli (Dym and Fawcett, 1970) seperti tampak pada Gambar 1. Perkembangan lebih lanjut mengungkapkan bahwa BTB secara anatomis dan fisiologis memainkan peran yang lebih kompleks daripada yang diperkirakan sebelumnya (Cheng dan Mruk, 2002).

Sel Sertoli juga memiliki peran imunologis lainnya bahkan ketika sel ini

“dikeluarkan” dari lingkungan asalnya di tubulus seminiferous. Salah satu peran sel Sertoli yang paling menonjol dan menjadi fokus riset belakangan ini adalah peran imunologisnya sebagai sel dengan property immunosupresif (Dufour *et al.*, 2003, Mital *et al.*, 2010). Dalam tulisan ini dibahas secara khusus penelitian yang berkaitan dengan upaya pemanfaatan sel Sertoli dari sudut pandang imunobiologi, khususnya di bidang tranplantasi seperti dalam upaya mengatasi masalah diabetes mellitus.



Gambar 1. Diagram struktur sel Sertoli (SS) dan blood testis barrier (BTB) yang dibangunnya. N: Nukleus, s: spermatogonium, pls: preleptotene spermatocyte, psp: pachytene spermatocyte, ES: apical ectoplasmic specialization, rs: round spermatid, esp: elongating/elongated spermatid (Dimodifikasi dari Kopera *et al.*, 2010).

Correspondence:

Ir. Sulaiman N Depamede, M.Biotech, PhD., Laboratory of Microbiotechnology, Faculty of Animal Husbandry, University of Mataram and Laboratory of Immunobiology, Faculty of Mathematics and Natural Science, University of Mataram, Jalan Majapahit No.62 Mataram 83125, E-mail: sulaiman_n@unram.ac.id

PEMBAHASAN

Properti sel Sertoli dalam menopang *immune privileged site*

Sel Sertoli dilaporkan memainkan peran penting dalam pengaturan imunitoleran pada testis. Testis bersama-sama dengan otak dan mata diketahui sebagai *immune privileged site* atau situs dengan keistimewaan imunologis (Streilein, 1995; Roitt and Delves, 2004). Di dalam testis itu sendiri sel-sel Sertoli melindungi sel-sel germinal yakni selain dengan cara membangun *blood testis barrier* juga dengan mensekresikan faktor-faktor yang mampu menciptakan suasana toleran imunologis di sekitar testis.

Beberapa faktor yang merupakan property sel Sertoli yang mampu menciptakan toleran imunologis tersebut antara lain Fas ligand (FasL) sebagaimana dilaporkan Bellgrau *et al.*, (1995) dan *transforming growth factor beta* (TGF- β) (Avalet *et al.*, 1994; Cupp *et al.*, 1999). TGF- β diketahui memiliki kemampuan menghambat proliferasi berbagai sel termasuk sel-sel imun sehingga TGF- β dinyatakan memiliki kapasitas imunosupresan (Lawrence, 1996; Suarez-Pinzon *et al.*, 2000; Roitt and Delves, 2004). Dengan cara ini maka sistem imun tidak mampu mengenali antigen target, termasuk auto antigen pada sel-sel germinal di dalam seminiferous tubulus.

Berbeda dengan TGF β 1, Fas L yang dikenal juga sebagai CD95 ligand, bekerja melalui mekanisme apoptosis terhadap sel-sel yang autoagresif. Menurut Bellgrau *et al.*, (1995) sel-sel Sertoli mengekspresikan dengan kuat Fas L. Selanjutnya Bellgrau dengan koleganya mencoba mempelajari bagaimana cangkok jaringan di dalam testis dapat bertahan lama. Mereka mengambil jaringan testis yang mengandung sel-sel Sertoli yang mengekspresikan Fas L dari testis mencit, kemudian mencangkokkannya pada kapsul

ginjal mencit resipien dari spesies yang sama (alogenik). Cangkok alogenkik tersebut dapat bertahan hingga 21 hari (Bellgrau *et al.*, 1995). Sebagai pembanding, Bellgrau dan koleganya melakukan pencangkokan yang sama, hanya saja jaringan testis donor berasal dari mencit transgenic yang sel Sertolinya tidak mengekspresikan Fas ligand. Hasilnya adalah cangkok tersebut serta merta ditolak oleh mencit resipien.

Oleh Bellgrau *et al.*, (1995) dan Vaux (1995) diuraikan bagaimana mekanisme kerja Fas ligand tersebut. Menurut mereka, secara normal limfosit T yang sedang dalam keadaan istirahat respectornya (TCR) sangat lemah mengekspresikan CD95. Akan tetapi ketika sel T mengenali jaringan asing di tubuh inangnya yang berasosiasi dengan major histocompatibility complex (MHC) maka reseptor sel T tersebut dalam hitungan jam meningkatkan ekspresi CD95 secara signifikan dan akan menghancurkan antigen target, termasuk cangkok jaringan (Bellgrau *et al.*, 1995; Vaux, 1995).

Sel T yang mengekspresikan CD95, ketika bertemu dengan anti terhadap CD95, misalnya antibodi CD95 atau bertemu dengan CD95 ligand (Fas L), menunjukkan bahwa sel-sel T tersebut mengalami apoptosis (Broome *et al.*, 1998). Karena sel Sertoli mengekspresikan FasL maka berdasarkan mekanisme tersebut dapat dipahami mengapa ketika suatu jaringan dicangkokkan pada testis tidak ditolak karena sel T yang teraktifasi cangkok tersebut mengalami apoptosis. Sejalan dengan itu maka dengan mekanisme tersebut dapat dijelaskan pula mengapa sel Sertoli mampu melindungi sel germinal dari sel autoimun, atau mengapa testis dapat menjadi situs yang istimewa secara imunologis.

Prospek Pemanfaatan Sel Sertoli bagi Penanganan Cangkok Jaringan

Hasil-hasil studi yang mengungkap potensi imunologis sel-sel Sertoli sebagai salah satu 'sumber imunosupresan' alami, telah menggiring para peneliti (Saporta *et al.*, 1997; Dufour *et al.*, 2003; Anway *et al.*, 2003) untuk mempelajari kemungkinan pemanfaatan sel-sel Sertoli di luar lokasi asal atau residensinya, di dalam tubulus seminiferous. Salah satu yang paling menonjol dari pemanfaatan sel Sertoli bagi penanganan cangkok jaringan, dengan atau tanpa menggunakan obat imunosupresan seperti Cyclosporin A, adalah pada upaya penanganan diabetes mellitus dengan melakukan co-transplantasi pankreas dan sel Sertoli pada hewan coba diabetic (Luca *et al.*, 2001; Dufour *et al.*, 2003; Chen *et al.*, 2003; Dufour *et al.*, 2008; Fallarino *et al.*, 2009; Han *et al.*, 2009; Li *et al.*, 2010).

Secara umum para peneliti tersebut melaporkan bahwa kehadiran sel-sel Sertoli memperpanjang masa tinggal cangkok pancreas dan memberi efek positif bagi penurunan kadar gula darah hewan coba ke kondisi normal (normoglycemic). Rataan masa bertahan cangkok tersebut disajikan pada Tabel 1.

Di antara para peneliti tersebut, yang cukup menarik adalah riset yang dilakukan oleh Luca dan koleganya melalui teknik "*co-microencapsulated Sertoli cells with pancreatic cells*" (Luca *et al.*, 2001). Mereka mengklaim bahwa metode ini memungkinkan melakukan xeno-transplantasi pankreas. Secara garis besar, Luca dan koleganya menggabungkan isolat sel-sel Sertoli dan sel-sel beta pankreas ke dalam suatu larutan gel seperti sodium alginate/poly-L-ornithine yang setelah me-

Tabel 1. Rataan masa bertahan cangkok jaringan dengan atau tanpa kehadiran sel Sertoli

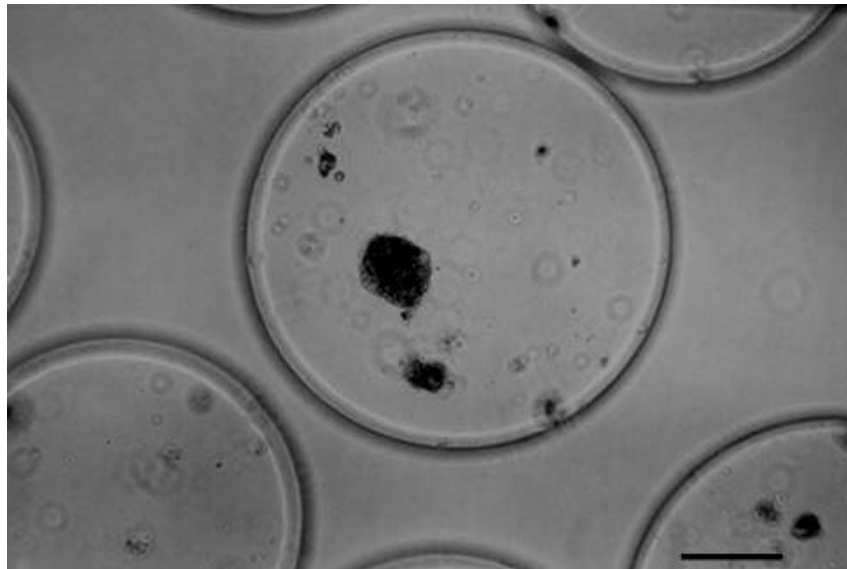
No.	Tipe Cangkok	Jaringan Donor	Lokasi Cangkok	Lama bertahan: hari/ %, jumlah sampel (n)	Sumber
1.	Xenograft	Sertoli <u>porcine</u>	Otak tikus	60/100 (n=4)	Saporta <i>et al.</i> , (2007)
2.	Xenograft	Sel Sertoli dan pancreas Tikus Sprague-Dawley (SD) dalam mikrokapsul sodium alginate/poly-L-ornithine	Intraperitoneum mencit diabetes; (Kontrol: Intraperitoneum tanpa sel Sertoli)	80/100 (n=5) 80/60 (n=5)	Luca <i>et al.</i> , (2001)
3.	Xenograft	<u>Neonatal porcine Sertoli cells</u> (NPSCs)	Kapsul ginjal tikus	90/66 (n=3)	Dufour <i>et al.</i> , (2003)
4.	Alograf	Pankreas mencit	Testis mencit; Kapsul ginjal mencit (tanpa sel Sertoli)	40/20 (n=6); 20/20 (n=5)	Nasr <i>et al.</i> , (2005)
5.	Xenograft	SICA (<u>Sertoli-islet cell aggregates</u>); Tikus Wistar	Kapsul ginjal Tikus Sprague-Dawley (SD)	60/90 (n=10)	Han <i>et al.</i> , (2009)

lalui perlakuan khusus, kemudian menghasilkan kapsul-kapsul mikro seperti disajikan pada Gambar 2. Kapsul-kapsul inilah yang ditransplantasikan pada hewan coba diabetes dengan hasil gula darah hewan diabetes menjadi normal dan 100% cangkok bertahan hingga 80 hari sementara kelompok kontrol (cangkok pancreas tanpa sel Sertoli) bertahan hingga 40 hari (Luca *et al.*, 2001).

Setelah Luca dan kawan-kawan mempublikasikan penelitian mereka, sekitar satu decade kemudian Han *et al.*, (2009) membuktikan pula bahwa ko-transplantasi pancreas dan sel-sel Sertoli mampu memperpanjang masa bertahan cangkok pancreas yang memberikan efek positif bagi bertahannya kondisi *normoglycemic* hewan coba diabetes. Oleh Han dan koleganya teknik ko-transplantasi yang mereka kembangkan ini diberi nama SICA, singkatan dari *Sertoli-islet cell aggregates* (Han *et al.*, 2009).

Di Meksiko aplikasi pemanfaatan sel Sertoli pada penanganan diabetes melalui ko-transplantasi sel Sertoli-pankreas (*porcine*) sudah dicobakan pada manusia (xenograft) mulai awal tahun 2000an (Valdes-Gonzalez *et al.*, 2005). Uji pada manusia ini menimbulkan pro dan kontra baik dari segi etika maupun dari konsekuensi klinis dan *scientific* (Sykes and Cozzi, 2006; Salazar and Wright, 2006).

Di Indonesia, penelitian serupa masih sangat terbatas termasuk dalam hal penelitian dasar tentang potensi sel-sel Sertoli. Depamede dan Rosyidi (2009) melaporkan bahwa testis sapi Bali (*Bos sondaicus*) meng-ekspresikan TGF- β 1 yang memiliki potensi immunosupresan. Apakah komponen pada testis sapi Bali atau plasma nutfah asli Indonesia lainnya dapat juga dimanfaatkan dalam upaya penanganan cangkok jaringan, masih perlu diteliti.



Gambar 2. Kapsul mikro yang mengandung 6.000 sel-sel Sertoli bersama dengan sel-sel pankreas (garis bar = 100 μ m; Sumber: Luca *et al.*, 2001).

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Sel Sertoli memiliki kemampuan menciptakan kondisi *immune privilege* di lokasi cangkakan. Hal ini menjadikan sel-sel Sertoli berpotensi bagi aplikasi klinis dalam upaya mengatasi masalah cangkak sel dan jaringan.

KEPUSTAKAAN

- Anway MD, J Folmer, WW Wright, BR Zirkin 2003. Isolation of sertoli cells from adult rat testes: an approach to ex vivo studies of Sertoli cell function. *Biol Reprod.* 68(3): 996-1002.
- Avallet O, M Vigier, P Leduque, PM Dubois, JM Saez 1994. Expression and regulation of transforming growth factor-beta 1 messenger ribonucleic acid and protein in cultured porcine Leydig and Sertoli cells. *Endocrinology*.134:2079-2087.
- Bellgrau D, D Gold, H Selawary, J Moore, A Franzusoff and RC Duke 1995. A role for CD95 ligand in preventing graft rejection. *Nature* 377: 630-632.
- Broome HE, CM Dargan, T Brunner, and DR Green 1998. Sensitivity of S49.1 cells to anti-CD95 (Fas/Apo-1)-induced apoptosis: effects of CD95, bcl-2 or bcl-x transduction. *Cell Death Diff.* 5 (3): 200-205.
- Chen CQ, WH Zhan, JP Wang, SR Cai, D He, XJ Wu, P Lan 2003. Synergistic protective effect of testicular cells expressing Fas ligand and cyclosporine A on the survival of islet allografts Chinese Journal of Surgery. Vol. 41 (11): 845-8.
- Cheng CY and DD Mruk 2002. Cell Junction Dynamics in the Testis: Sertoli-Germ Cell Interactions and Male Contraceptive Development. *Physiol. Rev.* 82 (4): 825-874.
- Cupp AS, G Kim and MK Skinner 1999. Expression and action of transforming growth factor beta (TGF β 1, TGF β 2, and TGF β 3) during embryonic rat testis development. *Biol.Reprod.* 60: 1304-1313.
- Depamede SN dan A Rosyidi 2009. Penghambatan Proliferasi Limfosit Mencit Balb/c oleh Ekstrak Testis Sapi Bali: Peran TGF- β . *Journal Media Peternakan* 32 (2): 95-1003.
- Dufour JM, RV Rajotte, K Seeberger, T Kin, and GS Korbitt 2003. Long-term survival of neonatal porcine Sertoli cells in non-immunosuppressed rats. *Xenotransplantation* 10: 577-586.
- Dufour JM, SJ Lord, T Kin, GR Rayat, DE Dixon, RC Bleackley, GS Korbitt, RV Rajotte 2008. Comparison of successful islet/Sertoli cell transplant grafts in streptozotocin-induced diabetic mice. *Cell Transplant* 16 (10): 1029-38.
- Dym M, and DW Fawcett 1970. The blood-testis barrier in the rat and the physiological compartmentation of the seminiferous epithelium. *Biol. Reprod.* 3:308-326.
- Fallarino F, G Luca, M Calvitti, F Mancuso, C Nastruzzi, MC Fioretti, U Grohmann, E Becchetti, A Burgevin, R Kratzer, P van Endert, L Boon, P Puccetti, R Calafiore 2009. Therapy of experimental type 1 diabetes by isolated Sertoli cell xenografts alone. *J Exp Med.* Vol. 206 (11): 2511-26
- Fawcett DW 1975. Ultrastructure and function of the rat Sertoli cell. In: DW Hamilton and RO Greep (eds): *Handbook of Physiology.* Baltimore, Maryland: William and Wilkins, Vol. 5. pp. 21-55.
- Foster PMD 1988. Testicular Organization and Biochemical Function. In: JC Lamb IV and PMD Foster (eds): *Physiology and Toxicology of Male Reproduction*, San Diego, California. Academic Press Inc., pp.7-31.
- Griswold MD 1998. The central roles of Sertoli cells in spermatogenesis. *Semin. Cell. Dev. Biol.* 9:411-416.
- Han X, L Qiu, Y Zhang, Q Kong, H Wang, H Wang, H Li, C Duan, Y Wang, Y Song and C Wang 2009. Transplantation of Sertoli-Islet Cell Aggregates Formed by Microgravity: Prolonged Survival in Diabetic Rats. *Exp Biol Med.* 234:595-603.
- Kopera IA, B Bilinska, CY Cheng and DD Mruk 2010. Sertoli-germ cell junctions in the testis: a review of recent data. *Phil. Trans. R. Soc. B* 365: 1593-1605.
- Lawrence DA 1996. Transforming growth factor-beta: a general review. *European Cytokine Networks* 7: 363-374.
- Li Y, WJ Xue, XH Tian, XS Feng, XM Ding, HJ Song, Y Song, XH Luo, PX Tian, CG Ding 2010. Study on systemic immune tolerance induction in rat islet transplantation by intravenous infusion of Sertoli cells. *Transplantation* 27: 89 (12): 1430-1437.
- Luca G, R Calafiore, G Basta, M Ricci, M Calvitti, L Neri, C Nastruzzi, E Becchetti, S Capitani, P Brunetti and C Rossi 2001. Improved Function of Rat Islets

- upon Co-Microencapsulation with Sertoli's Cells in Alginate/Poly-L-Ornithine. *AAPS PharmSciTech* 2 (3) 15:1-7.
- Mital P, G Kaur and JM Dufour 2010. Immunoprotective Sertoli cells: making allogeneic and xenogeneic transplantation feasible. *Reproduction* 139: 495-504.
- Nasr IW, Y Wang, G Gao, S Deng, L Diggs, DM Rothstein, G Tellides, FG Lakkis and Z Dai 2005. Testicular Immune Privilege Promotes Transplantation Tolerance by Altering the Balance between Memory and Regulatory T Cells. *J Immunol.* 174: 6161-6168.
- Streilein JW 1995. Unravelling immune privilege. *Science* 270: 1158.
- Suarez-Pinzon W, GS Korbitt, R Power, J Hooton, RV Rajotte, A Rabinovitch 2000. Testicular Sertoli cells protect islet β -cells from autoimmune destruction in NOD mice by a transforming growth factor- β -dependent mechanism. *Diabetes* 49(2):1810-1818.
- Sykes M and E Cozzi 2006. Xenotransplantation of pig islets into Mexican children: Were the fundamental ethical requirements to proceed with such a study really met? *European Journal of Endocrinology* 154: 921-922.
- Roitt, I M and PJ Delves 2004. *Roitt's Essential Immunology*. 10th ed. Carlton, Victoria: Blackwell Science, p. 158.
- Salazar A and JR Wright 2006. Islet xenotransplantation clinical trial: does histology show islet cells? *European Journal of Endocrinology* 154: 917-918.
- Saporta S, DF Cameron, CV Borlongan and PS Sanberg 1997. Survival of Rat and Procine Sertoli Cell Transplants in the Rat Striatum without Cyclosporine-A Immunosuppression. *Experimental Neurology* 146: 299-304.
- Valdes-Gonzalez RA, LM Dorantes, GN Garibay, E Bracho-Blanchet, AJ Mendez, R Davila-Perez, RB Elliott, L Teran and DJG White 2005. Xenotransplantation of porcine neonatal islets of Langerhans and Sertoli cells: a 4-year study. *European Journal of Endocrinology* 153: 419-427.
- Vaux DL 1995. Ways around rejection. *Nature* 377: 576-577.